

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

**BR1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 B W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

22 MARS 2004

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0402911

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

22 MARS 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) OA04134/S.992/BR75886/CR/CG/sb

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

 NONY & ASSOCIES  
3 rue de Penthievre  
75008 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2 NATURE DE LA DEMANDE**

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen Demande de brevet initiale

☐

N°

Date

**3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)**

Composition pharmaceutique anhydre associant un agent siliconé et un principe actif solubilisé.

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ**

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**
☒ Personne morale ☐ Personne physique
Nom  
ou dénomination sociale

GALDERMA RESEARCH &amp; DEVELOPMENT

Prénoms

Forme juridique

Société en nom collectif

N° SIREN

3 1 7 0 9 9 6 7 9

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

635 route des Lucioles  
Quartier des Clausonnes

Code postal et ville

0 6 5 6 0 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS

Pays

FRANCE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

**22 MARS 2004**

LIEU

**75 INPI PARIS 34 SP**

N° D'ENREGISTREMENT

**0402911**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

**6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)**

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

**NONY & ASSOCIES**

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

**3 rue de Penthièvre**

Code postal et ville

**75 000 PARIS**

Pays

**FRANCE**

N° de téléphone (facultatif)

**01 43 12 84 60**

N° de télécopie (facultatif)

**01 43 12 84 70**

Adresse électronique (facultatif)

**nony@nony.fr**

**7 INVENTEUR (S)**

**Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

**Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt**

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES  
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐

La déclaration de conformité de la liste de  
séquences sur support papier avec le  
support électronique de données est jointe

☐

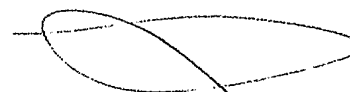
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)  
**Pascale LE COUPANEC**  
**98-0402**



**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**



La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques stables, anhydres, associant au moins un principe actif et un agent siliconé, ledit principe actif étant présent sous une forme solubilisée dans ladite composition.

5 La présente invention concerne le domaine de la formulation de principe actif en vue d'applications pharmaceutiques, notamment à application topique.

Il est connu qu'un certain nombre de composés présentant une activité thérapeutique intéressante sont sensibles à l'oxydation et subissent notamment une dégradation chimique conduisant à une perte sensible de leur activité en présence d'eau.

10 En conséquence, il convient de formuler ces principes actifs dans des compositions de type anhydre.

Les compositions anhydres disponibles actuellement, permettant la formulation de principes actifs sensibles à l'eau, tout en leur assurant une bonne stabilité chimique, sont généralement des compositions de type onguent. Ces compositions de type onguent sont constituées principalement de vaseline, d'huile minérale et/ou d'huile végétale. Toutefois, 15 ces compositions de type onguent ne sont pas totalement satisfaisantes. Certaines d'entre elles sont, après application, ressenties comme collantes et grasses, et sont de plus brillantes. De plus généralement, elles ne se prêtent pas toujours à la formulation de la matière active considérée sous une forme solubilisée.

20 Une autre alternative, notamment illustrée dans les documents EP 0 255 369 et US 6 103 250, consiste à proposer des formulations le plus souvent à base de dérivés siliconés dans lesquelles les matières actives sensibles à l'eau sont conditionnées sous une forme dispersée et qui est donc généralement préjudiciable à une libération et/ou pénétration optimale de ces matières actives au niveau de la peau.

25 Le but de la présente invention est précisément de proposer une composition pharmaceutique anhydre permettant de s'affranchir des inconvénients précités.

De façon plus précise, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique anhydre, notamment de type gel, associant au moins un principe actif et un agent siliconé, ledit principe actif étant présent sous une forme solubilisée dans ladite composition.

30 Selon un second aspect, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un agent siliconé pour la préparation d'une composition pharmaceutique, anhydre,

comprenant au moins un principe actif sous une forme solubilisée et en particulier à stabilité prolongée.

Selon un troisième aspect de l'invention, celle-ci a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique anhydre telle que définie précédemment pour la fabrication  
5 d'un médicament destiné au traitement du psoriasis.

Avantageusement, les compositions selon l'invention s'avèrent, après application, dénuées d'effets collants, gras et brillants, et procurent en revanche un toucher doux. Elles se révèlent particulièrement efficaces pour préserver une stabilité chimique satisfaisante des principes actifs sensibles à l'oxydation, à l'eau et aux milieux aqueux  
10 d'une manière générale. Dans les compositions selon l'invention, les principes actifs sont à l'état solubilisé, ce qui confère aux compositions de meilleures propriétés de libération/pénétration dans la peau du principe actif, et cela allié à une cinétique plus avantageuse. Il a aussi été constaté que les compositions selon l'invention présentent un taux de libération/pénétration dans la peau du principe actif plus élevé que celui obtenu  
15 avec une formulation classique de type onguent.

Par l'expression "composition anhydre", on entend, au sens de la présente invention, une composition sensiblement exempte d'eau, c'est-à-dire présentant une teneur en eau inférieure ou égale à 5 %, et en particulier inférieure ou égale à 3% en poids par rapport au poids total de la composition et de préférence ne comprenant pas d'eau. Sont  
20 notamment exclues du domaine de l'invention, les compositions de type émulsion E/H ou H/E, les sprays et autres formes pulvérisables.

Par l'expression « composition stable », on entend au sens de la présente invention une composition qui ne présente pas de modification substantielle de son aspect macroscopique au cours d'une période d'au moins trois mois lorsqu'elle est conservée à  
25 température ambiante et à 40 °C, et dans laquelle la teneur en principe actif intact après trois mois à température ambiante et à 40 °C est d'au moins 70 %, en particulier d'au moins 80 %, plus particulièrement d'au moins 90 %, voire d'au moins 95 % de la teneur pondérale initiale.

Par l'expression « bonne capacité de libération/pénétration », on entend  
30 qualifier une meilleure distribution de la composition et donc du principe actif qu'elle contient, à travers le stratum cornéum de la peau ainsi qu'à travers les couches sous-cutanées comme l'épiderme et le derme.

La composition selon l'invention se présente avantageusement sous la forme d'un gel.

### PRINCIPE ACTIF

5 Comme indiqué précédemment, la composition selon l'invention comprend au moins un principe actif sous une forme solubilisée dans ladite composition.

Le principe actif considéré est destiné à une application pharmaceutique, en particulier dermatologique. Il possède donc, d'une manière générale, une activité thérapeutique vis-à-vis d'affection dermatologique ou de troubles cutanés.

10 La composition de l'invention permet avantageusement d'une part, de formuler de façon satisfaisante tout principe actif sensible à l'oxydation c'est-à-dire susceptible d'être altéré par oxydation et notamment altéré par la présence d'eau et d'autre part, de libérer ledit principe actif dans les couches cutanées.

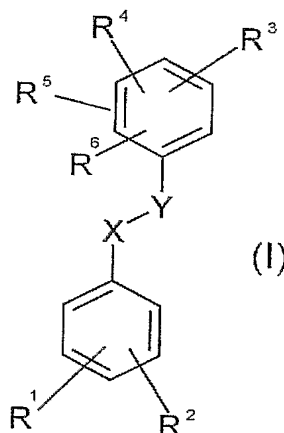
15 Parmi les principes actifs utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer notamment la vitamine D et ses dérivés. Par « vitamine D », on entend les différentes formes de vitamine D telles que par exemple la vitamine D<sub>2</sub> ou la vitamine D<sub>3</sub>. Par « dérivés de vitamine D », on entend des composés qui présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment des propriétés de  
20 transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Ces composés ne sont généralement pas des métabolites naturels de la vitamine D. Il s'agit en particulier de composés synthétiques comprenant le squelette de la vitamine D avec des modifications sur les chaînes latérales et/ou comprenant également des modifications dans  
25 le squelette lui-même. Des composés dérivés de la vitamine D utiles selon l'invention comprennent ainsi des analogues structuraux, par exemple biaromatiques.

A titre illustratif de ces dérivés de vitamine D, on peut citer en particulier le calcipotriol, le calcitriol ou 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, le doxercalciférol, le sécalcitol, le maxacalcitol, le séocalcitol, le tacalcitol, le paricalcitol, le falécalcitriole, le 1 $\alpha$ ,24S-  
30 dihydroxy-vitamine D<sub>2</sub>, le 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-phényl)-méthoxy)-méthyl]-9,10-séco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-triène, leurs mélanges et leurs dérivés.

Comme dérivés de vitamine D utilisables selon l'invention, on peut encore citer les dérivés décrits dans WO 02/34235, WO 00/64450, EP1124779, EP1235824, EP1235777, WO 02/94754 et WO 03/050067.

Selon un mode de réalisation particulier, les dérivés de vitamine D utilisés selon l'invention sont décrits dans WO 00/26167. Il s'agit de composés analogues structuraux de la vitamine D qui montrent une activité sélective sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire sans présenter de caractère hypercalcémiant.

Ces composés peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



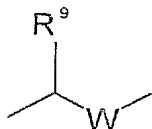
dans laquelle :

-  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical  $-(CH_2)_n-OR^7$ ,

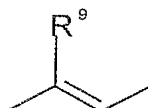
-  $R^2$  représente un radical  $-(CH_2)_n-OR^8$ ,

$n$ ,  $R^7$  et  $R^8$  ayant les significations données ci-après,

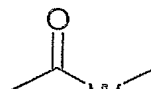
-  $X-Y$  représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (d) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement :



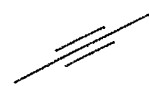
(a)



(b)



(c)



(d)

$R^9$  et  $W$  ayant les significations données ci-après,



- R<sup>3</sup> représente la chaîne de la vitamine D<sub>2</sub> ou de la Vitamine D<sub>3</sub>,



5 les traits en pointillés représentent la liaison reliant la chaîne au cycle benzénique représenté sur la figure (I), ou

- R<sup>3</sup> représente une chaîne ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de triméthylsilyloxy, de  
10 tertibutyldiméthylsilyloxy, de tétrahydropyranyloxy et éventuellement en outre :

- substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou

- substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène, et/ou

- substituée par un ou plusieurs groupements CF<sub>3</sub>, et/ou

15 - dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant éventuellement être substitués par des radicaux alkyles inférieurs, et/ou

- dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons doubles et/ou triples,

20 - R<sup>3</sup> étant positionné sur le cycle benzénique en *para* ou *méta* de la liaison X-Y,

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un radical -OR<sup>10</sup>, un radical polyéther, R<sup>10</sup> ayant la signification donnée ci-après,

- n étant 0, 1 ou 2,

25 - R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical triméthylsilyle, un radical tertibutyldiméthylsilyle, un radical tétrahydropyranyle,

- R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- W représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -CH<sub>2</sub>- ou un radical

30 -NH- pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,

$-R^{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels dans le cas où X-Y représentent une liaison de formule (a) et W représente un radical -NH- éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur.

5

Par l'expression « radical alkyle inférieur », on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les composés de formule (I) pouvant être utilisés dans les compositions de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

10

1. 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
2. 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol,
3. 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-phényl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
4. 6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-phényl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-  
15 2-ol,
5. 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
6. 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol,
7. 4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-  
20 ol,
8. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
9. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-oct-4-en-3-ol,
10. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
- 25 11. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol,
12. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
13. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
14. (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthylamino]-phényl}-3-éthyl-oct-6-en-3-ol, et  
30
15. 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-7-méthyl-octan-3-ol.

En particulier, l'actif pharmaceutique incorporé dans la composition selon

l'invention est le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol .

La vitamine D et ses dérivés sont généralement utilisés en dermatologie dans le traitement du psoriasis car ils limitent la production excessive de cellules cutanées sur les surfaces atteintes et possèdent des avantages avérés pour le traitement de cette affection qui se caractérise notamment par la présence de lésions épaisses, squameuses et sèches.

Comme principes actifs utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut encore citer les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, le rétinol, les rétinoïdes, les estrogènes, les antibactériens, les antibiotiques, les antiparasitaires, les antifongiques, les agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens, les agents anesthésiques, les agents antiprurigineux, les agents antiviraux, les agents kératolytiques, les agents anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les anti-acnéiques, les agents pour lutter contre la chute des cheveux, la vitamine C et ses dérivés sous réserve, comme cela est indiqué précédemment, que les actifs soient sous forme solubilisée dans la composition selon l'invention.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend de 0,0001 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un agent actif, en particulier de 0,01 à 15 % en poids, et plus particulièrement de 0,025 à 5% en poids.

Bien entendu, la quantité d'actif dans la composition selon l'invention dépendra de l'actif considéré.

Ainsi, lorsque l'agent actif est choisi parmi la vitamine D et ses dérivés, la teneur en agent actif est généralement inférieure à 2 % en poids, en particulier allant de 0,01 à 0,5 % en poids et plus particulièrement de 0,025 à 0,3 % en poids.

Selon une variante particulière, la composition selon l'invention comprend du (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol à la concentration de 0,3 % en poids.

### AGENT SOLVANT

La composition pharmaceutique selon l'invention comprend généralement au moins un agent ou mélange solvant du principe actif.

Cet agent solvant est choisi parmi les composés pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire les composés dont l'utilisation est en particulier compatible avec une application sur la peau, les muqueuses et/ou les fibres kératiniques.

Il est généralement fluide, et en particulier liquide, à température ambiante et pression atmosphérique.

Conviennent notamment, à titre d'agents solvants selon l'invention, les solvants de type alcoolique, et plus particulièrement les alcools aliphatiques contenant un à six atomes de carbone choisis parmi le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le butanol, et leurs mélanges.

Comme agent solvant pouvant être utilisé dans les compositions selon l'invention convenant en particulier à la solubilisation de dérivés de la vitamine D, on peut encore citer un composé choisi dans le groupe constitué par :

(i) des composés de formule générale (II) :  $R^{13} (OCH_2C(R^{11})H)_x OR^{12}(II)$  dans laquelle x est un nombre entier variant de 2 à 60,  $R^{11}$  dans chacune des unités x est indépendamment H ou  $CH_3$ ,  $R^{12}$  est un alkyle en  $C_{1-20}$  linéaire ou ramifié ou un radical benzoyle, et  $R^{13}$  est H ou un radical phénylcarbonyloxy ;

(ii) des esters d'acide dicarboxylique en  $C_{4-8}$  de di(alkyle linéaire ou ramifié en  $C_{4-10}$ ) ; et

(iii) des benzoates d'alkyle en  $C_{12-18}$  linéaires ou ramifiés.

Bien entendu, le choix de l'agent solvant dépend en particulier du principe actif à solubiliser.

L'agent solvant est plus particulièrement l'éthanol absolu, notamment lorsque le principe actif à solubiliser est de la vitamine D ou l'un de ses dérivés.

L'agent solvant du principe actif tel que défini précédemment est généralement présent dans les compositions selon l'invention en une quantité d'une part suffisante pour procurer la solubilité requise du principe actif à formuler et d'autre part compatible avec la nécessité de préserver une stabilité chimique prolongée de ce même principe actif. En d'autres termes, l'agent solvant se doit d'être inerte chimiquement, vis-à-vis du principe actif.

La présence de cet agent solvant peut être également utile pour favoriser la compatibilité de l'agent siliconé avec d'autre(s) composant(s) de la composition comme par exemple de type composé hydrocarboné tels que les cires. L'éthanol est ainsi tout particulièrement utile dans le cas de mélange agent siliconé-cire.

5 Par exemple, il peut être présent en une teneur de 1 à 50 %, en particulier de 2 à 40 %, et plus particulièrement de 5 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition comprend comme agent actif un dérivé de vitamine D sous une forme solubilisée, et de 10 l'éthanol absolu en une teneur de 1 à 50 %, en particulier de 2 à 40 %, et plus particulièrement de 5 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'agent solvant, dans la composition selon l'invention, confère en outre un effet bénéfique sur le taux de pénétration dans la peau du principe actif tel que défini ci-après.

15

#### **AGENT SILICONE**

La composition selon l'invention comprend au moins un agent siliconé.

De façon générale, cet agent siliconé comprend au moins un élastomère organopolysiloxane.

20 L'expression « élastomère organopolysiloxane » désigne dans sa définition la plus générale tout polymère de siloxane chimiquement réticulé qui présente des propriétés viscoélastiques.

Des élastomères organopolysiloxanes pouvant être utilisés dans les compositions selon l'invention sont notamment décrits dans les brevets 25 US 4 980 167 et US 4 742 142. Il peut notamment s'agir de composés résultant de réactions d'addition, c'est-à-dire des produits d'hydrosilation ou des produits de polymérisation addition d'un organopolysiloxane ayant des groupes insaturés tels que des groupes vinyle ou allyle, en particulier liés à au moins un atome de Si-terminal et d'un autre composé siliconé capable de participer à la réaction d'addition tel qu'un 30 organohydrogénopolysiloxane.

La teneur en élastomère organopolysiloxane dans les compositions selon l'invention peut varier substantiellement, en particulier selon la viscosité de la composition

désirée ainsi qu'en fonction de la présence éventuelle d'un agent épaississant additionnel. La teneur optimale en fonction de ces différents paramètres peut être facilement déterminée par l'homme du métier à l'aide de simples expériences de routine.

De façon générale, la teneur en élastomère organopolysiloxane dans les compositions selon l'invention est de 1 à 20 %, en particulier de 4 à 12 %, et plus particulièrement de 5 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation particulier, l'élastomère organopolysiloxane est formulé dans un véhicule comprenant au moins une huile de silicone volatile.

Par « composé volatil », on entend, au sens de l'invention, tout composé susceptible de s'évaporer au contact de la peau, des muqueuses ou des fibres kératiniques en moins d'une heure, à température ambiante et pression atmosphérique. Le composé volatil est un composé pharmaceutiquement acceptable volatil, liquide à température ambiante, ayant notamment une pression de vapeur non nulle, à température ambiante et pression atmosphérique, notamment ayant une pression de vapeur allant de 0,13 Pa à 40 000 Pa ( $10^{-3}$  à 300 mm de Hg), en particulier allant de 1,3 Pa à 13 000 Pa (0,01 à 100 mm de Hg), et plus particulièrement allant de 1,3 Pa à 1300 Pa (0,01 à 10 mm de Hg).

Comme huiles de silicone volatiles, on peut utiliser par exemple les huiles polyorganosiloxanes linéaires ou cycliques volatiles, notamment celles ayant une viscosité  $\leq 6$  centistokes ( $6.10^{-6}$  m<sup>2</sup>/s), et ayant notamment de 2 à 10 atomes de silicium, ces silicones comportant éventuellement des groupes alkyles ou alcoxy ayant de 1 à 22 atomes de carbone. Les huiles de silicone volatiles incluent en particulier les cyclométhicones et les diméthicones de faible poids moléculaire ou leurs mélanges. En particulier, les huiles de silicone volatiles sont choisies parmi les organopolysiloxanes cycliques méthylés ayant des tailles de cycle allant de 4 à 12, telles que l'octaméthylcyclotétrasiloxane et le décaméthylcyclopentasiloxane. Comme huile de silicone volatile utilisable dans l'invention, on peut encore citer notamment le dodécaméthylcyclohexasiloxane, l'heptaméthylhexyltrisiloxane, l'heptaméthyl-octyltrisiloxane, l'hexaméthyl-disiloxane, l'octaméthyltrisiloxane, le décaméthyl-tétrasiloxane, le dodécaméthyl-pentasiloxane et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'agent siliconé utilisé dans la préparation des compositions selon l'invention est fourni sous la forme d'un élastomère organopolysiloxane tel que défini précédemment et formulé à raison de 1 à

30 %, et en particulier de 10 à 20 % en poids par rapport au poids total dudit agent siliconé, dans au moins une huile de silicone volatile telle que définie précédemment.

Parmi les agents siliconés pouvant être utilisés dans les compositions selon l'invention, on peut citer notamment le "ST Elastomer 10<sup>®</sup>" de DOW CORNING, qui est  
5 un élastomère de silicone formulé dans une huile de décaméthylcyclopentasiloxane se présentant sous la forme d'un gel épais et translucide.

L'agent siliconé défini ci-dessus peut exercer notamment la fonction d'épaississant dans les compositions selon l'invention. Il peut participer en outre à leur stabilisation.

10 Convienient également aux compositions selon l'invention, des agents siliconés tels que ceux préparés par réaction de réticulation entre des polysiloxanes (A) contenant des groupes  $\equiv\text{Si-H}$ , un alpha,oméga-diène (B) en présence d'un catalyseur, et un polysiloxane linéaire ou cyclique de faible poids moléculaire (C).

Le polysiloxane (A) contenant le motif  $\equiv\text{Si-H}$  peut être représenté par les  
15 composés de formule  $\text{R}_3^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_a(\text{R}^{16}\text{HSiO})_b\text{SiR}_3^{14}$  désignés ici comme le type A<sup>1</sup> et des composés de formule  $\text{HR}_2^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_c\text{SiR}_2^{14}\text{H}$  ou de formule  $\text{HR}_2^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_a(\text{R}^{16}\text{HSiO})_b\text{SiR}_2^{14}\text{H}$  désignés ici comme le type A<sup>2</sup>. Dans ces formules, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> et R<sup>16</sup> sont des groupes alkyles ayant de un à six atomes de carbone, a  
est un nombre entier variant de 0 à 250, b est un nombre entier variant de 1 à 250, et c est  
20 un nombre entier variant de 0 à 250. Le rapport molaire des composés A<sup>2</sup>:A<sup>1</sup> est de 0 à 20, en particulier de 0 à 5.

L'alpha,oméga-diène(B) est un composé de formule  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_d\text{CH}=\text{CH}_2$   
dans laquelle d est un nombre entier variant de 1 à 20. Des exemples représentatifs de  
25 diènes alpha,oméga appropriés sont les 1,4-pentadiène, 1,5-hexadiène, 1,6-heptadiène, 1,7-octadiène, 1,8-nonadiène, 1,9-décadiène, 1,11-dodécadiène, 1,13-tétradécadiène, et 1,19-eicosadiène.

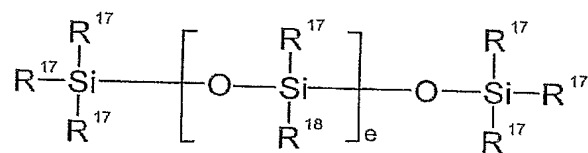
L'expression « polysiloxane de faible poids moléculaire (C) » englobe (i) des méthylsiloxanes de faible poids moléculaire, volatiles linaires ou cycliques, (ii) des alkyl-  
et aryl- siloxanes de faible poids moléculaire, linéaires ou cycliques volatiles ou non-  
30 volatiles, et (iii) des siloxanes fonctionnels de faible poids moléculaire linéaires ou cycliques. Avantagusement, l'huile (C) est choisie parmi les méthylsiloxanes de faible poids moléculaire volatiles linéaires ou cycliques.

Comme méthylsiloxanes volatiles, on peut citer en particulier les méthylsiloxanes volatiles linéaires tels que l'hexaméthylidisiloxane, l'octaméthyltrisiloxane, la décaméthyltétrasiloxane, la dodécaméthylpentasiloxane, la tétradécaméthylhexasiloxane et l'hexadécaméthylheptasiloxane.

5 Comme méthylsiloxanes volatils ou cycliques, on peut citer en particulier l'hexaméthylcyclotrisiloxane, l'octaméthylcyclotetrasiloxane, le décaméthylcyclopentasiloxane et le dodécaméthylcyclohexasiloxane,

Comme méthylsiloxanes volatils ramifiés, on peut citer en particulier l'heptaméthyl-3-[(triméthylsilyl)oxy]trisiloxane, l'hexaméthyl-  
10 3,3,bis[(triméthylsilyl)oxy]trisiloxane, et la pentaméthyl-[(triméthylsilyl)oxy]cyclotrisiloxane.

Comme indiqué précédemment, conviennent également dans la présente invention des polysiloxanes de faible poids moléculaire non volatiles tels que ceux répondant à la formule générale



15 dans laquelle e est tel que les polymères répondant à cette formule présente une viscosité dans la gamme d'environ 100 à 1000 centistokes (mm<sup>2</sup>/sec).

R<sup>17</sup> et R<sup>18</sup> sont des radicaux alkyles ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle tel qu'un groupe phényle. En particulier, e est choisi dans l'intervalle allant de  
20 80 à 375.

Parmi ces polysiloxanes, on peut citer en particulier le polydiméthylsiloxane, le polydiéthylsiloxane, le polyméthyléthylsiloxane, le polyméthylphénylsiloxane et le polydiphénylsiloxane.

25 Des polysiloxanes fonctionnalisés de faible poids moléculaire peuvent être représentés par des siloxanes fluides, portant des fonctions acrylamides, acrylates, amides amino, carbinol, carboxy, chloroalkyles, epoxy, glycol, cétal, mercapto, méthylester, perfluoro et silanol.

De tels élastomères sont notamment décrits dans le brevet US 5,654,362.

30 Conviennent également comme agents siliconés conformes à l'invention, les polymères siliconés ayant un poids moléculaire moyen d'au moins 10 000 (par exemple



allant de 10 000 à 10 000 000). Des exemples de polymères de silicones incluent des copolymères de siloxanes réticulés, par exemple de diméthicone ou de dérivés de diméthicone, tels que le copolymère stéaryl méthyl-diméthyl de siloxane (« Gransil SR-CYC<sup>®</sup> » de la société Grant Industries), le « Polysilicone-11<sup>®</sup> » (c'est-à-dire un élastomère  
5 de silicone réticulé formé par la réaction de silicone à terminaison vinyle et de méthylhydrodiméthyl siloxane en présence de cyclométhicone), de copolymères réticulés cétéaryl diméthicone/vinyl diméthicone (c'est-à-dire un copolymère de cétéaryl diméthicone réticulé avec un vinyl diméthyl polysiloxane), un polymère réticulé de diméthicone/phényl vinyl diméthicone (c'est-à-dire un copolymère de  
10 diméthylpolysiloxane réticulé avec du phényl vinyl diméthylsiloxane), et un copolymère réticulé de diméthicone/vinyl diméthicone (c'est-à-dire un copolymère de diméthylpolysiloxane réticulé avec du vinyl diméthylsiloxane).

De tels gels de silicone peuvent être obtenus de façon commerciale notamment auprès de Grant Industries. Des exemples de tels gels comprennent les mélanges de  
15 cyclométhicone et polysilicone-11 par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil GCM5<sup>®</sup> », de cyclotétrasiloxane, vaseline et polysilicone-11 par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil PS-4<sup>®</sup> », de cyclopentasiloxane, vaseline et polysilicone-11 par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil PS-5<sup>®</sup> »,  
20 de cyclopentasiloxane, diméthicone et polysilicone-11 par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil DMCM-5<sup>®</sup> », de cyclotétrasiloxane, diméthicone et polysilicone-11 par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil DMCM-4<sup>®</sup> », de polysilicone-11 et d'isododécane par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil IDS<sup>®</sup> », et de cyclométhicone, polysilicone-11, vaseline et phytosphingosine par exemple commercialisé sous la dénomination de « Gransil SPH<sup>®</sup> ».  
25 Des exemples de gels disponibles auprès de la société « General Electric » sont notamment un polymère réticulé cyclopentasiloxane et diméthicone/vinyl diméthicone polymère réticulé « SFE839<sup>®</sup> ».

D'autres gels de silicone peuvent être également obtenus de façon commerciale notamment auprès de Shin-Etsu sous les références suivantes : KSG-15, KSG-16 et KSG-  
30 17.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention est exempte d'élastomère organopolysiloxane portant des groupements alkyles.

L'agent siliconé est généralement présent dans les compositions selon l'invention en une teneur de 20 à 80 %, en particulier de 30 à 70 %, et plus particulièrement de 40 à 65 % en poids exprimé en poids total de l'agent siliconé par rapport au poids total de la composition.

5 A titre illustratif des compositions conformes à la présente invention, on peut plus particulièrement citer les compositions pharmaceutiques anhydres, notamment de type gel comprenant au moins un agent siliconé, un composé hydrocarboné, en particulier de type pâteux ou solide comme par exemple une cire, un principe actif sous une forme solubilisée en particulier la vitamine D ou l'un de ses dérivés, et un solvant de type  
10 alcoolique et en particulier l'éthanol absolu.

### **AUTRES INGREDIENTS**

La composition selon l'invention peut comprendre en outre différents autres ingrédients. Bien entendu, le choix de ces ingrédients supplémentaires, de même que celui  
15 de leurs quantités respectives, est effectué de manière à ne pas porter préjudice aux propriétés attendues pour la composition. En d'autres termes, ces composés ne doivent pas affecter la stabilité chimique du principe actif associé, ni la solubilité de celui-ci.

#### **Agent épaississant additionnel**

20 La composition selon l'invention peut ainsi comprendre en outre au moins un agent épaississant additionnel différent de l'agent siliconé tel que défini précédemment.

L'agent épaississant additionnel peut être pâteux ou solide à température ambiante à l'image par exemple d'un composé hydrocarboné pâteux ou solide à l'image d'une cire.

25 Par « cire », on entend d'une manière générale un composé lipophile, solide à température ambiante (25 °C), à changement d'état solide/liquide réversible, ayant un point de fusion supérieur ou égal à 30 °C pouvant aller jusqu'à 200 °C et notamment jusqu'à 120 °C.

Les cires susceptibles d'être utilisées dans les compositions selon l'invention  
30 peuvent être d'origine animale, végétale, minérale ou de synthèse et leurs mélanges.

De façon surprenante, il est également possible d'utiliser comme agent épaississant additionnel des composés hydrocarbonés, et notamment des cires, dont il est bien connu qu'ils sont peu compatibles avec des composés siliconés, tout en conservant une composition stable.

5 Selon un mode de réalisation particulier, la cire hydrocarbonée peut être choisie parmi les esters de glycéryle et d'acides gras saturés et insaturés, notamment polyinsaturés ayant en particulier de 10 à 24 atomes de carbone, les acides gras insaturés et en particulier parmi les acides gras polyinsaturés.

10 Comme cires hydrocarbonées de type esters de glycérides et d'acides gras polyinsaturés pouvant être utilisées dans les compositions selon l'invention, on peut citer en particulier le dipalmitostéarate de glycéryle atomisé ( $C_{16}$ - $C_{18}$ ) commercialisé sous la dénomination de « Précirrol ATO 5® » par la société GATTEFOSSE, le béhénate de glycéryle atomisé ( $C_{22}$ ) par exemple commercialisé sous la dénomination de « Compritol® » par la société GATTEFOSSE, et leurs mélanges.

15 On peut également utiliser les cires hydrocarbonées comme la cire d'abeilles, la cire de lanoline, et les cires d'insectes de Chine; la cire de riz, la cire de Carnauba, la cire de Candellila, la cire d'Ouricurry, la cire d'Alfa, la cire de fibres de liège, la cire de canne à sucre, la cire du Japon et la cire de sumac; la cire de montan, les cires microcristallines, les paraffines et l'ozokérite; les cires de polyéthylène, les cires obtenues par la synthèse de  
20 Fisher-Tropsch et les copolymères cireux ainsi que leurs esters.

On peut aussi citer les cires obtenues par hydrogénation catalytique d'huiles animales ou végétales ayant des chaînes grasses, linéaires ou ramifiées, en  $C_8$ - $C_{32}$ .

25 Parmi celles-ci, on peut notamment citer l'huile de jojoba hydrogénée, l'huile de jojoba isomérisée telle que l'huile de jojoba partiellement hydrogénée isomérisée trans fabriquée ou commercialisée par la société Desert Whale sous la référence commerciale ISO-JOJOBA-50®, l'huile de tournesol hydrogénée, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coprah hydrogénée et l'huile de lanoline hydrogénée, le tétrastéarate de di-(triméthylol-1,1,1 propane) vendu sous la dénomination « HEST 2T-4S » par la société HETERENE, le tétrabéhénate de di-(triméthylol-1,1,1 propane) vendue sous la dénomination HEST 2T-4B  
30 par la société HETERENE.

On peut encore citer les cires de silicone, les cires fluorées.

On peut également utiliser la cire obtenue par hydrogénation d'huile d'olive

estérifiée avec l'alcool stéarylique vendue sous la dénomination « PHYTOWAX Olive 18 L 57 » ou bien encore les cires obtenues par hydrogénation d'huile de ricin estérifiée avec l'alcool cétylique vendus sous la dénomination « PHYTOWAX ricin 16L64 et 22L73 », par la société SOPHIM. De telles cires sont décrites dans la demande FR-A- 2792190.

5 La teneur en agent épaississant additionnel dépend bien entendu de la viscosité de la composition recherchée, et de la teneur en agent épaississant siliconé. Elle peut être bien entendu déterminée par l'homme de métier à l'aide de simples manipulations de routine.

10 Selon un mode de réalisation particulier, l'utilisation d'agent épaississant additionnel tel que défini précédemment dans des proportions appropriées peut permettre en outre de conférer un caractère occlusif à la composition selon l'invention. Avantageusement, ces compositions de type occlusives facilitent tout particulièrement la libération du principe actif.

15 De façon générale, la teneur en agent épaississant additionnel, et en particulier en composé hydrocarboné pâteux ou solide, est de 2 à 80 %, en particulier de 4 à 30 %, et plus particulièrement de 6 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

#### Agent diluant de l'agent siliconé

20 La composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un agent diluant de l'agent siliconé, et en particulier un agent diluant de l'élastomère organopolysiloxane.

25 Parmi les agents diluants utilisables dans les compositions, on peut citer en particulier les huiles de silicone volatiles linéaires ou cycliques, telles que définies précédemment.

En particulier, lorsque l'élastomère organopolysiloxane est formulé dans un véhicule, l'agent diluant peut être choisi parmi les composés formant ce véhicule.

30 Comme agent diluant pouvant être utilisé dans les compositions selon l'invention, on peut citer en particulier le décaméthylcyclopentasiloxane tel que celui commercialisé sous la dénomination de « Mirasil CM5® » par la société RHODIA ou sous la dénomination « ST-Cyclomethicone 5-NF® » par la société DOW CORNING.

Là encore, la quantité d'agent diluant introduite lors de la préparation de la composition selon l'invention dépend bien entendu de la viscosité de la composition recherchée. La quantité à introduire peut être déterminée par l'homme du métier à l'aide de simples expériences de routine.

5           Avantageusement, l'agent diluant utilisé dans les compositions selon l'invention est choisi parmi les silicones volatiles cycliques.

De façon générale, la teneur totale en agent diluant de l'élastomère d'organopolysiloxane et plus particulièrement en huile de silicone volatile ou non, cycliques ou linéaires, est de 10 à 70 %, en particulier de 20 à 50 %, et plus  
10           particulièrement de 25 à 40 % en poids par rapport au poids total de la composition.

#### **Agent favorisant la pénétration du principe actif**

La composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un agent favorisant la pénétration dans la peau du principe actif.

15           De tels agents peuvent en outre être solvants du principe actif et être choisis parmi les composés cités comme tels précédemment.

Conviennent en particulier à titre d'agents propénétrants selon l'invention, les glycols tels que ceux ayant de 2 à 8 atomes de carbone comme en particulier le propylène glycol, l'éthylène glycol, le 1,3-butylène glycol et le dipropylène glycol, de type glycérol, les éthers de glycols comme le méthylglycol, l'acétate de 2-éthoxyéthyle, l'acétate de 2-  
20           méthoxyéthyle et en particulier le diéthylène glycol monoéthyléther, en particulier celui commercialisé sous la dénomination de « Transcutol P® » par la société GATTEFOSSE et leurs mélanges.

Conviennent notamment à l'invention, au titre d'agents propénétrants, les  
25           éthers de glycol, les acides gras, les esters d'acides gras, les esters de glycol, les glycérides, les azones, les polysorbates, les alcanols, le diméthylsulfoxyde, et leurs mélanges. On peut citer en particulier l'alcool oléique, l'acide oléique, l'azone laurocapram ou 1-n dodécyl azacycloheptan-2-one, le mono- et diester de propylène glycol et de graisse et d'acides gras tels que par exemple le monocaprylate de propylène glycol et le monolaurate de propylène  
30           glycol, des triglycérides et des lipides tels que l'acide linoléique, des macrogol glycérides ou glycérides de propylène glycol et d'acides gras par exemple les stéaroyl macrogol glycérides, les oléoyl macrogol glycérides, les lauroyl macrogol glycérides, les oléoyl

macrogol-6-glycérides et les lauroyl macrogol-6-glycérides, les esters d'acides gras de polyéthylène glycol et de glycéride par exemple les caprylocaproyl macrogol glycérides, capryl-caproyl macrogol glycérides, oléoyl macrogol glycérides, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40 commercialisée sous la dénomination de « Cremophore RH 40 »,  
5 le polysorbate 80 commercialisé sous la dénomination de « Tween 80 », le Dodecyl azacycloheptanone et leurs mélanges

La teneur en agent(s) favorisant la pénétration dans la peau tel que défini précédemment est généralement de 2 à 30%, en particulier de 4 à 25% et plus particulièrement de 5 à 15 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10

#### Agents additifs additionnels

Parmi les additifs pharmaceutiquement acceptables pouvant être introduits dans les compositions selon l'invention on peut notamment citer des composés de type huiles non volatiles ayant généralement une viscosité supérieure à environ 10 centipoises à 25 °C  
15 et pouvant avoir une viscosité allant jusqu'à 1 000 000 de centipoises à 25 °C, on peut citer en particulier les huiles hydrocarbonées non volatiles, des esters glycéryl d'acides gras, et des glycérides d'acides gras.

Comme huile hydrocarbonée non volatile, on peut notamment citer :

- les huiles hydrocarbonées d'origine végétale telles que les triglycérides  
20 constitués d'esters d'acides gras et de glycérol dont les acides gras peuvent avoir des longueurs de chaînes variées de C<sub>4</sub> à C<sub>24</sub>, ces dernières pouvant être linéaires ou ramifiées, saturées ou insaturées ; ces huiles sont notamment les huiles de germe de blé, de tournesol, de pépins de raisins, de sésame, de maïs, d'abricot, de ricin, de karité, d'avocat, d'olive, de soja, l'huile d'amande douce, de palme, de colza, de coton, de noisette, de macadamia, de  
25 jojoba, de luzerne, de pavot, de potimarron, de sésame, de courge, de colza, de cassis, d'onagre, de millet, d'orge, de quinoa, de seigle, de carthame, de bancoulier, de passiflore, de rosier muscat ; ou encore les triglycérides des acides capryliques/caprique comme ceux vendus par la société STEARINERIES DUBOIS ou ceux vendus sous les dénominations de « Miglyol 810<sup>®</sup> », « 812<sup>®</sup> » et « 818<sup>®</sup> » par la société DYNAMIT NOBEL, l'huile de  
30 lanoline, le citrate de triisocétyle, les triglycérides en C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, les triglycérides/caprylique/caprique.

- les éthers de synthèse ayant de 10 à 40 atomes de carbone ;

- les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique tels que la vaseline, les polydécènes, le polyisobutène hydrogéné tel que le parléam, le squalane, et leurs mélanges ;

5 - les esters de synthèse comme les huiles de formule  $R^{19}COOR^{20}$  dans laquelle  $R^{19}$  représente le reste d'un acide gras linéaire ou ramifié comportant de 1 à 40 atomes de carbone et  $R^{20}$  représente une chaîne hydrocarbonée notamment ramifiée contenant de 1 à 40 atomes de carbone à condition que  $R^{19} + R^{20}$  soit  $\geq 10$ , comme par exemple l'huile de Purcellin (octanoate de cétostéaryle), le myristate d'isopropyle, le palmitate d'isopropyle, le benzoate d'alcool en  $C_{12}$  à  $C_{15}$ , le laurate d'hexyle, l'adipate de 10 diisopropyle, l'isononanoate d'isononyle, le palmitate de 2-éthyl-hexyle, l'isostéarate d'isostéarate, des octanoates, décanoates ou ricinoléates d'alcools ou de polyalcools comme le dioctanoate de propylène glycol ; les esters hydroxydés comme le lactate d'isostéaryle, le malate de di-isostéaryle ; et les esters de pentaérythritol ; et leurs mélange, on peu encore citer par exemple des huiles non volatiles de formule  $R^{21}CO-OR^{22}$  dans 15 laquelle  $R^{21}$  et  $R^{22}$  représentent chacun indépendamment un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical alcényle ou alcoxycarbonylalkyle ou alkylcarbonyloxyalkyle en  $C_1$  à  $C_{25}$ , en particulier en  $C_4$  à  $C_{20}$ . Des exemples de tels esters englobent l'isononanoate d'isotridécyle, le diheptanoate de PEG-4, le néopentanoate d'isostéaryle, le néopentanoate de tridécyle, l'octanoate de cétyle, le palmitate de cétyle, le ricinoléate de cétyle, le stéarate 20 de cétyle, le myristate de cétyle, le caprate/dicaprylate de coco, l'isostéarate de décyle, l'oléate d'isodécyle, le néopentanoate d'isodécyle, le néopentanoate d'isohexyle, le palmitate d'octyle, le malate de dioctyle, l'octanoate de tridécyle, le myristate de myristyle et l'octododécanol.

25 - les alcools gras liquides à température ambiante à chaîne carbonée ramifiée et/ou insaturée ayant de 12 à 26 atomes de carbone comme l'octyl dodécanol, l'alcool isostéarylique, l'alcool oléique, le 2-hexyldécanol, le 2-butyloctanol, le 2-undécylpentadécanol ;

- les acides gras supérieurs tels que l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linolénique ; et leurs mélanges.

30 Comme glycérides d'acides gras, on peut citer aussi des composés synthétiques ou semi-synthétiques tels que les mono-, di-, et triglycérides d'acides gras qui sont des huiles ou graisses naturelles qui ont été modifiées, par exemple le stéarate de glycéryle, le

dioléate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le trioctanoate de glycéryle, le linoléate de glycéryle, le myristate de glycéryle, l'isostéarate de glycéryle, les huiles de ricin PEG, les oléates de glycéryl PEG, les stéarates de glycéryl PEG, etc.

Conviennent également dans la présente invention, les huiles hydrocarbonées  
5 non volatiles telles que les isoparaffines, les huiles minérales, etc.

Les compositions selon l'invention peuvent comprendre en outre au moins un additif supplémentaire. Parmi ces additifs, on peut citer notamment des antioxydants, des colorants, des tensioactifs, des parfums, des écrans solaires lipophiles, etc.

10 Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent être exemptes de système conservateur compte tenu de leur caractère essentiellement anhydre et de la présence de l'agent épaississant siliconé qui est peu propice au développement microbien.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition est  
15 exempte de composé antitranspirant notamment tels que des sels métalliques astringents. La composition selon l'invention est en particulier exempte de sels minéraux ou organiques d'aluminium, de zirconium et/ou de zinc.

La composition selon l'invention peut être en outre exempte de matériau  
20 particulière en particulier de pigment et/ou de charge particulière telles que par exemple exempte de particules de mica ou dérivés de mica ou de silice ou dérivés de silice.

La composition selon l'invention peut être de type non occlusif, ou bien de type occlusif en particulier lorsqu'elle comprend un agent épaississant additionnel.

La composition selon l'invention peut être transparente, translucide ou opaque.  
25 Elle peut être colorée ou incolore.

La composition est généralement conservée dans un conditionnement étanche, le cas échéant muni d'un dispositif absorbeur d'humidité.

Elle peut être administrée par voie topique, avec une périodicité pouvant être  
30 de deux à trois applications par jour.



La composition selon l'invention est généralement préparée par mélange d'au moins deux phases distinctes : une phase comprenant au moins l'agent siliconé et une phase comprenant au moins le principe actif et l'agent ou mélange solvant dudit principe actif. Le cas échéant, la composition à préparer comprend en outre des additifs gras. Dans  
5 un tel cas, une troisième phase regroupant ces additifs gras est préparée séparément.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- 10 - des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou  
15 muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- 20 - des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 25 - des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 30 - de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou

toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,

- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- 5 - des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- 10 - des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en
- 15 plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du psoriasis.

Les exemples qui suivent sont présentés à titre illustratif et non limitatif de l'invention.

#### EXEMPLES 1 A 5

Selon le mode opératoire décrit ci-après, ont été préparées les compositions présentées dans le tableau 1 suivant (dans ce tableau, les quantités indiquées sont en pourcentage pondéral et exprimées par rapport au poids total de la composition) :

	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4	Exemple 5
<b>Phase 1</b>					
Dipalmitostéarate de glycéryle atomisé (C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub> ) ("Précirol ATO 5 <sup>®</sup> " de GATTEFOSSE)	8,0	8,0	8,0	8,0	---
Béhenate de glycéryle atomisé (C <sub>22</sub> ) ("Compritol <sup>®</sup> " de GATTEFOSSE)	---	---	---	---	8,0
Myristate d'isopropyle	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Propylène Glycol (de MERCK)	---	---	5,0	5,0	---
<b>Phase 2</b>					
Diéthylène glycolmonoéthyléther purifié ("Transcutol P <sup>®</sup> " de GATTEFOSSE)	5,0	5,0	---	---	5,0
Mélange d'élastomère de silicone et de décaméthylcyclopentasiloxane ("ST-Elastomer 10 <sup>®</sup> " de DOW CORNING)	45,0	44,8	45,0	44,8	40,0
Décaméthylcyclopentasiloxane ("Mirasil CM5 <sup>®</sup> " de RHODIA)	26,9	26,9	26,9	26,9	31,7
<b>Phase 3</b>					
Ethanol absolu	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dérivé de vitamine D : (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol	0,10	0,30	0,10	0,30	0,30

Tableau 1

**Procédés de préparation des compositions des exemples 1 à 5**

L'ensemble des manipulations impliquant le dérivé de vitamine D considéré est effectué sous lumière inactinique.

5

**Préparation de la phase 1**

Dans un bécher en verre de 600 ml, on introduit les ingrédients de la phase 1 telle que définie dans le tableau 1 ci-dessus, puis on chauffe au bain-marie à une température supérieure d'au moins 10 °C au point de fusion de la cire utilisée, c'est-à-dire à une température de l'ordre de 65 °C lorsque la composition à préparer comprend du dipalmitostéarate de glycéryle, et de l'ordre de 80 °C lorsque la composition à préparer comprend du béhenate de glycéryle.

10

### Préparation de la phase 2

Dans un bécher de 500 ml, on introduit les ingrédients de la phase 2 telle que définie dans le tableau 1 ci-dessus (à l'exception du diéthylène glycol monoéthyléther), puis on mélange par agitation à l'aide d'un mélangeur de type Rayneri muni d'une pale d'agitation de type défloculeuse, le bécher étant recouvert de papier aluminium afin de minimiser la volatilisation de l'huile de silicone. On homogénéise le mélange à vitesse modérée jusqu'à l'obtention d'un gel transparent plus fluide qu'initialement. On arrête alors l'agitation et on chauffe rapidement le mélange à 60 °C au bain-marie.

### Préparation de la phase 3

Dans un vial en verre de 30 ml contenant un barreau aimanté, on introduit l'éthanol puis le dérivé de vitamine D. Après avoir bouché le vial, celui-ci est placé sur une plaque d'agitation magnétique, à une vitesse d'agitation suffisante pour obtenir un vortex, jusqu'à solubilisation du dérivé de vitamine D.

### Mode opératoire

On agite la phase 1 à l'aide d'un mélangeur de type Rayneri muni d'une pale de type défloculeuse, préalablement conservée dans une étuve à 55 °C afin d'éviter tout phénomène de recristallisation de la cire, puis on laisse le mélange homogénéiser pendant quelques secondes. On amène la phase 1 à une température d'environ 70 °C puis on introduit alors la phase 2 dans la phase 1. La vitesse d'agitation est ajustée en fonction de la consistance du produit. Le cas échéant, on incorpore alors immédiatement le diéthylèneglycol monoéthyléther (« Transcutol P® »). Le produit obtenu reste translucide jusqu'à ce que sa température descende à 45°/50 °C environ. En dessous de cette température, il commence à s'opacifier et devient blanc et plus consistant. On introduit alors la phase 3 autour de 45 °C. On maintient l'agitation pendant 10 minutes supplémentaires en faisant varier la hauteur de la pale tout en laissant le mélange refroidir progressivement. Lorsque la température du mélange est d'environ 35 °C, on arrête l'agitation et conditionne le produit obtenu.

### **EXEMPLE 6 – ETUDE DE STABILITE**

Les caractéristiques de stabilité physique et chimique de la composition de l'exemple 3 décrit précédemment sont données ci-dessous.

5 L'étude de la stabilité physique des compositions est effectuée par observation macroscopique, ce qui permet en particulier d'évaluer les phénomènes de déphasage et par observation microscopique, ce qui permet en particulier d'évaluer les phénomènes de recristallisation du principe actif.

10 Cette étude de la stabilité physique est menée durant trois mois sur la composition placée soit à 4 °C, soit à température ambiante, soit encore à 40 °C. Les observations effectuées au moment de la mise en œuvre, un mois, deux mois et trois mois après, ne montrent aucun changement de l'aspect des compositions quelles que soient leur température de conservation. La composition de l'exemple 3 est donc physiquement stable.

15 L'étude de la stabilité chimique est effectuée par dosage du dérivé de vitamine D au moment de la mise en œuvre de l'étude (T0), un mois après (T1), deux mois après (T2) et finalement trois mois après le début de la mise en œuvre de l'étude (T3) sur la composition de l'exemple 3 placée soit à température ambiante, soit à 40 °C. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 suivant.

20 Dans ce tableau, les valeurs présentées sans unité représentent le pourcentage pondéral en dérivé de vitamine D dosé dans la composition, exprimées par rapport au poids total de la composition.

Les pourcentages présentés reflètent quant à eux le rapport du pourcentage pondéral mesuré dans la composition par rapport au pourcentage pondéral théoriquement introduit (0,1 %).

T0	0,099 (99,0 %) CV=0,9 %
Stabilité à température ambiante	
T1	ND
T2	0,099 (99,1 %) CV=0,9 %
T3	0,098 (98,3 %) CV=1,2 %
Stabilité à +40 °C	
T1	0,098 (97,5 %) CV=1,5 %
T2	0,099 (99,9 %) CV=1,3 %
T3	0,096 (95,9 %) CV=2,0 %

Tableau 2

La teneur en dérivé de la vitamine D a été dosée par HPLC.

On constate que la teneur en dérivé de vitamine D ne varie pas de façon  
5 significative durant le temps de l'étude à température ambiante et à 40°C.

Il résulte donc de ces observations que la composition de l'exemple 3  
comprenant 0,1 % en poids de dérivé de vitamine D, reste stable au cours du temps.

#### 10 EXEMPLES 7 ET 8 (COMPARATIF) - ETUDE COMPARATIVE DE LIBERATION-PENETRATION DANS LA PEAU D'UN PRINCIPE ACTIF EN FONCTION DU TYPE DE COMPOSITION UTILISEE

Le but de cette étude est de comparer la libération-pénétration *in vitro* du  
dérivé de vitamine D : (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-  
15 nona-4,6-dien-3-ol, contenu à une teneur de 0,3 % (poids/poids) lorsque ce principe actif  
est formulé dans une préparation de type gel conforme à l'invention par rapport à celle du  
même principe actif contenu en la même proportion dans une préparation de référence de  
type onguent.

Les compositions du gel et de l'onguent sont présentées dans le tableau 3  
suivant.

20 Dans ce tableau, les quantités indiquées sont en pourcentage pondéral et  
exprimées par rapport au poids total de la composition.

INGREDIENTS	FONCTION	TYPES DE COMPOSITION	
		Exemple 7 (gel)	Exemple 8 (onguent)
Dérivé de vitamines D : (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol	Principe actif	0,30	0,30
Mélange d'élastomère de silicone et de décaméthyl cyclopentasiloxane ("ST-Elastomer 10®" DOW CORNING)	Gélifiant	71,70	-----
Dipalmitostéarate de glycéryle atomisé (C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub> ) (« Précirrol ATO 5® de GATTEFOSSE)	Agent épaississant	8,00	-----
Myristate d'isopropyle	Emollient	10,00	-----
Propylène glycol	Propénétrans	5,00	10,00
Huile de paraffine	Agent occlusif	-----	5,00
Ethanol absolu	Solvant	5,00	-----
Vaseline	Emollient occlusif	-----	76,94
Macrogol 2 stéaryléther	Emulsifiant	-----	5,00
Edetate de disodium	Agent chélatant	-----	0,0065
Phosphate disodique dihydraté	Tampon		0,026
DL- alphetocophérol	Anti-oxydant	-----	0,12
Eau		-----	Qsp 100

Tableau 3

Chaque préparation a été appliquée *in vitro* sur de la peau humaine d'épaisseur contrôlée dans des conditions non occlusives. Seize heures après son application, la distribution du principe actif a été quantifiée dans les différents compartiments cutanés, épiderme, *stratum corneum*, derme et liquide récepteur. De plus, la balance massique a été déterminée pour chacune des préparations en tenant compte de la dose non absorbée. Tous les échantillons sont analysés par HPLC en utilisant une colonne « Symmetry C8® », 3,5µm, 50 x 2,1mm, un mélange hydroalcoolique comme phase mobile et avec une détection TIS/MS/MS.

Plus précisément, l'étude est effectuée en utilisant des cellules de diffusion, cellules de Franz avec une surface de diffusion de 2 cm<sup>2</sup>. Des échantillons abdominaux de peau humaine d'épaisseur contrôlée sont prélevés sur six patients différents (5 femmes et 1

homme) âgés de 37 à 72 ans. La face dermique de la peau est mise en contact avec 3 ml d'une solution isotonique sous agitation continue en mode statique c'est-à-dire sans renouvellement du liquide récepteur durant toute la durée de l'expérience et dans des conditions thermostatées à 37 °C. Chaque préparation est appliquée en double sur des échantillons de peau provenant de trois donneurs différents (ce qui correspond donc à six cellules par préparation).

On applique une dose cible de 10 mg de préparation par centimètre carré sur la surface de la peau, ce qui correspond précisément à une dose de 30 µg du principe actif par centimètre carré. La période d'exposition, c'est-à-dire le temps écoulé depuis l'application de la préparation à tester jusqu'à son élimination par lavage de la peau, est de 16 heures dans des conditions non occlusives.

Seize heures après l'application, après une élimination standardisée de l'excès en surface, la distribution du principe actif est quantifiée dans les différents compartiments cutanés et dans le liquide récepteur.

De plus, la balance massique est déterminée pour chaque préparation en tenant compte de la dose non absorbée. Tous les échantillons sont analysés en utilisant une méthode HPLC avec une détection TIS/MS/MS, la limite inférieure de quantification étant de 10 ng/ml.

En ce qui concerne les conditions expérimentales, la perte d'eau trans-épidermique (TEWL) est utilisée pour évaluer l'intégrité du *stratum corneum*. Le taux moyen de TEWL mesuré est de  $4,1 \pm 0,6 \text{ g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$ . Cependant, 8 valeurs sur 48 diffèrent significativement de la valeur basale.

En ce qui concerne l'épaisseur de la peau, malgré une variabilité importante entre les différents donneurs (de 0,83 à 1,85 mm), il n'y a pas de variation significative entre l'épaisseur moyenne de la peau utilisée pour chaque préparation.

Les balances massiques moyennes sont considérées comme étant acceptables pour des échantillons de tests non radioactifs (supérieur ou égal à 84 % de la dose appliquée).

En ce qui concerne les teneurs en principe actif récupérés dans les différents compartiments cutanés, les résultats expérimentaux montrent que quelle que soit la préparation testée, le principe actif est distribué dans la peau, (épiderme, *stratum corneum* inclu et derme). A la fin de la période d'exposition (16 heures), la teneur en principe actif



dans l'échantillon provenant du liquide récepteur est inférieure à la limite de quantification. La distribution dans la peau est différente selon le type de préparations : avec la préparation de type onguent, le principe actif est distribué de façon identique dans l'épiderme (*stratum corneum* inclus) et dans le derme alors qu'avec la préparation de type  
5 gel, le principe actif est principalement présent dans l'épiderme (incluant le *stratum corneum*). La quantité de principe actif présente dans ce compartiment est 4 fois supérieure à celle obtenue avec l'onguent. Concernant le derme, la quantité de principe actif obtenue avec le gel est équivalente à celle obtenue avec l'onguent.

10 Les quantités totales de principe actif ayant pénétré dans la peau, considérée dans son ensemble, et dans le liquide récepteur sont :

Onguent :

- $0,63 \pm 0,14 \mu\text{g}$  (soit 2,3 % de la dose appliquée) avec une balance massique de  $97 \pm 3 \%$ , et

Gel :

- 15 -  $1,90 \pm 0,46 \mu\text{g}$  (soit 6,7 % de la dose appliquée) avec une balance massique de  $84 \pm 4 \%$ .

On constate donc que lorsque le principe actif est formulé dans une préparation ou composition sous forme de gel conforme à l'invention, son taux de pénétration est trois fois plus élevé que celui obtenu lorsque le même principe actif est formulé à la même dose  
20 pondérale dans une préparation de type onguent. En conséquence, les compositions conformes à l'invention permettent donc d'augmenter significativement la libération-pénétration des principes actifs qu'elles renferment.

**REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique anhydre, associant au moins un principe actif et un agent siliconé, ledit principe actif étant sous une forme solubilisée dans ladite  
5 composition.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une application topique.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un gel.

10 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente une teneur en eau inférieure ou égale à 5 %, en particulier inférieure ou égale à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition, et notamment égale à zéro.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
15 caractérisée en ce que ledit principe actif est solubilisé à l'aide d'au moins un agent solvant.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que qu'elle comprend au moins un agent siliconé, un composé hydrocarboné, en particulier de type pâteux ou solide, un principe actif sous une forme  
20 solubilisée, et un solvant de type alcoolique.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit principe actif est choisi parmi la vitamine D et ses dérivés.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit principe actif est présent en une teneur de 0,0001 à 20%, en  
25 particulier de 0,01 à 15 % et plus particulièrement de 0,025 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que ledit agent solvant est choisi parmi les alcools tels que l'éthanol.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée  
30 en ce que la teneur en agent solvant est de 1 à 50 %, en particulier de 2 à 40 % et plus particulièrement de 5 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit agent siliconé comprend au moins un élastomère organopolysiloxane.

5 12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que la teneur en élastomère est de 1 à 20 %, et en particulier de 4 à 12 % en poids par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que l'élastomère est formulé dans au moins une huile de silicone volatile.

10 14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que ladite huile de silicone volatile est choisie parmi les huiles polyorganosiloxanes linéaires ou cycliques ayant de 2 à 10 atomes de silicium.

15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en agent siliconé est de 20 à 80 %, et en particulier de 30 à 70 % en poids par rapport au poids total de la composition.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent épaississant différent de l'agent siliconé tel que défini en revendications 11 à 15.

20 17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que ledit agent épaississant est choisi parmi les composés hydrocarbonés solides ou pâteux.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 17, caractérisée en ce que le composé hydrocarboné est choisi parmi les cires hydrocarbonées d'origine animale, végétale, minérale ou de synthèse et leurs mélanges.

25 19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que ladite cire hydrocarbonée est choisie parmi les esters de glycéryle et d'acides gras saturés, insaturés et en particulier polyinsaturés ayant de 10 à 24 atomes de carbone.

20. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que ladite cire est choisie parmi le béhénate de glycéryle, le dipalmitostéarate de glycéryle et leurs mélanges.

30 21. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 20, caractérisée en ce que ledit composé hydrocarboné est présent en une teneur allant de 2 à 80 %, et en particulier de 4 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 21, caractérisée en ce que ladite composition a des propriétés occlusives.

23. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent diluant de l'agent siliconé.

5 24. Composition selon la revendication 23, caractérisée en ce que ledit agent diluant est choisi parmi les huiles de silicone volatiles linéaires ou cycliques.

25. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent favorisant la pénétration dans la peau du principe actif.

10 26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la pénétration dans la peau du principe actif est choisi parmi les glycols, les éthers de glycol, les acides gras, les esters d'acides gras, les esters de glycol, les glycérides, les azones, les polysorbates, les alcanols, le diméthyl sulfoxide et leurs mélanges.

15 27. Composition selon l'une quelconque des revendications 25 et 26, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la pénétration dans la peau du principe actif est présent en une teneur allant de 2 à 30 %, et en particulier de 4 à 25 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20 28. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un additif pharmaceutiquement acceptable.

29. Utilisation d'un agent siliconé pour la préparation d'une composition pharmaceutique, anhydre comprenant au moins un principe actif sous forme solubilisée et à stabilité prolongée.

25 30. Utilisation selon la revendication 29, caractérisée en ce que ledit agent siliconé est tel que défini en revendications 11 à 15.

31. Utilisation selon la revendication 29 ou 30, caractérisée en ce que ladite composition est telle que définie en revendications 1 à 28.

32. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 28 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du psoriasis.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

**N° Indigo 0 825 83 85 87**  
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.. / 1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire



DB 113 @ W / 210103

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		B37863/CR/MW/klp
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		04 02911
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Composition pharmaceutique anhydre associant un agent siliconé et un principe actif solubilisé.		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT 635 route des Lucioles Quartier des Clausonnes 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS FRANCE		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	MALLARD
	Prénoms	Claire
Adresse	Rue	1 rue des Petits Ponts
	Code postal et ville	10 161 21 51 01 MOUGINS LE HAUT
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	FERRARA
	Prénoms	Eve
Adresse	Rue	Les Collines de Circée 1 rue Henri Barbara
	Code postal et ville	10 161 51 61 01 VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 11 février 2005 Pascale LE COUPANEC 98-0402		

PCT/FR2005/050171

